

Aus dem Institut für Humangenetik der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. G. Wendt

**Untersuchungen zur
Aktivität der Monoaminoxydase in
Rattenorganhomogenaten unter der
Wirkung von Cuprizone, Chloramphenicol
und Dehydro-epi-androsteronsulfat**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

RENATE ELISABETH GOY
aus Heldenbergen

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg

Untersuchungen zur
Aktivität der Monoaminoxydase in
Rattenorganhomogenaten unter der
Wirkung von Cuprizon, Chloramphenicol
und Dehydro-epi-androsteronsulfat

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

RENATE ELISABETH GOY

aus Heldenbergen

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 19. August 1977

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Neurath

Referent: Prof. Dr. med. H. Oepen

Correferent: Prof. Dr. med. dent. G. Ahrens

1. Einleitung

2. Inhaltliche Zusammenfassung

- 1. Einleitung
- 2. Inhaltliche Zusammenfassung
- 3. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 4. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 5. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 6. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 7. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 8. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 9. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 10. Zusammenfassung der Ergebnisse

3. Ergebnisse

- 1. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 2. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 3. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 4. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 5. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 6. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 7. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 8. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 9. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 10. Zusammenfassung der Ergebnisse

4. Schlussfolgerungen

- 1. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 2. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 3. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 4. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 5. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 6. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 7. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 8. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 9. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 10. Zusammenfassung der Ergebnisse



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A	<u>EINLEITUNG</u>	1
B	<u>MATERIAL UND METHODIK</u>	3
	1. Versuchstiere	3
	2. Prinzip der MAO-Bestimmung	3
	3. Verwendete Reinsubstanzen	4
	a) Feinchemikalien für die Inkubationslösung	4
	b) Feinchemikalien für die Injektionslösung	4
	c) Feinchemikalien zur oralen Verabreichung	4
C	<u>VERSUCHSABLAUF</u>	5
	1. Medikamentöse Vorbehandlung der Tiere	5
	a) Kontrollversuche	5
	b) Cuprizon-Versuche	5
	c) Chloramphenicol-Versuche	6
	d) DHEA-S Nachbehandlung der Versuchstiere	6
	2. Gewinnung des Untersuchungsmaterials	8
	3. Versuchsdurchführung	9
D	<u>VERSUCHSERGEBNISSE</u>	10
	1. Die MAO-Aktivität in Abhängigkeit vom Alter	10
	2. Einfluß des Injektionstraumas auf die MAO-Aktivität	12
	3. Die MAO-Aktivität unter DHEA-S-Behandlung	12
	4. Behandlung der Ratten mit Cuprizon	15
	a) Der Einfluß der Cuprizon-Behandlung auf das Körpergewicht und das Gewicht einzelner Organe von Ratten	19
	5. Behandlung der Ratten mit Chloramphenicol	22
	6. DHEA-S-Nachbehandlung der mit Cuprizon oder Chloramphenicol vorbehandelten Versuchstiere	24

a)	Die MAO-Aktivität in Rattenorganen nach Gabe von Cuprizon und Nachbehandlung mit DHEA-S	26
b)	Die MAO-Aktivität in Rattenorganen nach Gabe von Chloramphenicol und Nachbehandlung mit DHEA-S	28
7.	Einfluß der Cuprizon-Behandlung auf die motorische Aktivität von Ratten	30
a)	Versuchsbeschreibung	30
b)	Auswertung	31
E	<u>DISKUSSION</u>	33
F	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	38
G	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	39
	<u>ANHANG: Tabellen mit Einzelergebnissen</u>	

A EINLEITUNG

Biogene Amine sind biologisch hochwirksame Verbindungen, die Bedeutung als Hormone bzw. Gewebshormone und Transmittersubstanzen des Nervengewebes haben. Der Abbau der biogenen Amine erfolgt durch das Flavoprotein Monoaminoxidase (MAO), deren Molekulargewicht von NAGATSU (17) mit 400 000 angegeben wurde.

Die aus Aminosäuren durch Decarboxylierung entstandenen biogenen Amine (Tyramin, Tryptamin, Serotonin, Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin) werden durch die Monoaminoxidase oxydativ zu Aldehyden desaminiert. Damit müßte die MAO Einfluß auf den Stoffwechsel von Transmittersubstanzen haben und deren funktionsbedingte Schwankungen widerspiegeln.

Nach HAWKINS (7) befinden sich Monoamine abbauende Enzyme in allen Geweben des menschlichen Körpers. Ihre lokale Bedeutung erfordert eine Bestimmung im Homogenat des gleichen Organs oder seiner Substrukturen. Intrazellulär ist die MAO hauptsächlich in Mitochondrien und Mikrosomen lokalisiert.

Die Innenmembran der Mitochondrien weist charakteristische Septen und Leisten auf, in denen die mitochondrialen Enzyme funktionsadäquat verankert sind. Die Mitochondrien verfügen über ein eigenes System der Proteinbiosynthese (mitochondriale RNA-Typen, mitochondriale Ribosomen), das die zur Erhaltung ihrer Struktur und ihres Stoffwechsels notwendigen Proteine selbst produziert (BUDDECKE (2)).

VENTURINI (25) untersuchte 1973 die Enzymaktivität der MAO und die Kupfer-, Natrium- und Kaliumkonzentrationen in Gehirn und Leber von Mäusen nach Behandlung mit Cuprizon.

Das Spurenelement Kupfer ist Bestandteil der MAO. Cuprizon ist als Kupferkomplexbildner bekannt und wird zur quanti-

tativen Bestimmung von Kupfer verwendet. Es entzieht dem Gewebe Kupfer, das für seine normale Funktion erforderlich ist.

Durch Cuprizon- (SUZUKI (23) 1969) und Chloramphenicol-behandlung (ALBRING, RADSAK u. THOENES (1) 1975) konnten bei Mäusen morphologische Veränderungen, in Form von Riesenmitochondrien in der Leber, induziert werden.

Von Chloramphenicol ist bekannt, daß es die Proteinsynthese durch Unterdrückung der Übertragung aktivierter Aminosäuren hemmt. Dabei kommt es zu einer Hemmung der Peptidyl-transferase-Aktivität der Ribosomen und das Peptid bleibt am Ribosom gebunden (KUSCHINSKY (14)).

Androgenabbauprodukte werden nach BUDDECKE (2) im Harn als 17-Ketosteroide ausgeschieden. Eine Vorstufe bzw. ein Nebenprodukt ist das DHEA bzw. DHEA-S.

Bereits SCHRÖDER (22) konnte 1973 - in vitro - eine hemmende Wirkung von Steroidhormonen auf die MAO-Aktivität von Schweinehirnmitochondrien feststellen. LEMAY und BERLINGUET (16) untersuchten die MAO in Abhängigkeit vom Geschlecht, KOBAYASCHI et al. (12) in Abhängigkeit vom Ovarialzyklus bei weiblichen Ratten und SCHRÖDER (22), KUHS (13) und HERZ (8) über den direkten Einfluß von Steroidhormonen auf die Aktivität des Enzyms in Organhomogenaten. SCHABER (20) berichtete über die Altersabhängigkeit, FREICKMANN (5) und FISCHER (4) über den Einfluß manifester Erkrankungen und medikamentöser Behandlung, FIEKAS (3) über Speziespezifität und HOLTHOFF (9) über die Wirkung von Sauerstoffmangel, Sauerstoffüberschuß und Vitamin E auf die Aktivität der MAO.

In der vorliegenden Arbeit soll die Beeinflussung der MAO-Aktivität in Rattenorganen nach Schädigung der Mitochondrien mit Cuprizon, Chloramphenicol und Nachbehandlung mit DHEA-S untersucht werden.

B MATERIAL UND METHODIK

1. Versuchstiere

Alle vorliegenden Versuche wurden an weißen männlichen Ratten vom Stamm Wistar AF/Han durchgeführt. Wir bezogen die Ratten vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht in Hannover-Linden. Die eben gerade entwöhnten Tiere waren bei ihrer Ankunft 15 - 18 Tage alt und 30 - 35 g schwer. Sie wurden bei normalem Tageslicht und einer Raumtemperatur von ca. 22 - 25° C weiter aufgezogen. Die Luftfeuchtigkeit im Raum schwankte entsprechend den Außenverhältnissen. Die Tiere wurden in Makrolon-Käfigen von 42 cm Länge, 26 cm Breite und 15 cm Höhe gehalten. Sie erhielten als Standarddiät Altromin R (Firma Altromin GmbH, Lage/Lippe) und Leitungswasser ad libitum.

2. Prinzip der MAO-Bestimmung

Die Versuche wurden nach der von POPOV und Mitarbeitern (19) 1971 ausgearbeiteten Methode zur Bestimmung der MAO-Aktivität in Rattenorganhomogenaten durchgeführt. Diese unter den hiesigen Laborverhältnissen seit 1973 bewährte Methode läßt sich kurz so zusammenfassen:

Die MAO katalysiert die oxidative Desaminierung biogener Amine. Bei dieser Reaktion entsteht ein instabiler flüchtiger Aldehyd, der mit hinzugegebenem Semicarbazid einen stabilen Aldehydsemicarbazonkomplex bildet. Die Extinktion dieses Komplexes kann mit dem Spektralphotometer im UV-Bereich (Absorptionsmaximum bei 235 nm) bestimmt werden. Der gemessene Wert ist ein relatives, aber zuverlässiges und routinemäßig anwendbares Maß für die MAO-Aktivität in dem untersuchten Gewebe.

Die Reaktion läuft nach folgender chemischen Gleichung ab:



Inkubationslösung

Zusammensetzung der Lösung:

- Na-Phosphatpuffer nach Sörensen (pH 7,8)
- Semicarbazidhydrochlorid (50 µMol/ml)
mit 10 %iger NaOH-Lösung auf pH 7,8 eingestellt
- Tyramin (6 µMol/ml) gelöst in Aqua dest

3. Verwendete Reinsubstanzen

a) Feinchemikalien für die Inkubationslösung

- Di-Natriumhydrogenphosphat (Merck Art. 6580)
- Kalium-di-hydrogenphosphat (Merck Art. 4873)
- Semicarbazidhydrochlorid (Merck Art. 7722)
- Tyramin (Fluka Nr. 93810)
- Perchlorsäure (Merck Art. 518) 0,6 N
- Sucroslösung (Rohrzucker) 0,25 M

b) Feinchemikalien für die Injektionslösung

- Dehydro-epi-androsteronsulfat Natriumsalz
(Merck Art. 24602)

c) Feinchemikalien die oral verabreicht wurden

- Chloramphenicol-stearylglucolat (50 %ige Vor-
mischung), (Praemix Wirkstoff Art. 416013)
- Oxalsäurebiscyclohexiden-hydrazid (Cuprizon),
(Merck Art. 1841)

Alle Chemikalien wurden bei + 4° C im Kühlschrank aufbe-
wahrt.

C VERSUCHSABLAUF

1. Medikamentöse Vorbehandlung der Tiere

Die Altromin-R-Futterpellets wurden in einer Handmühle gemahlen. Da Cuprizon schwer H_2O -löslich ist, wurde es dem pulverisierten Futter beigemischt und den Versuchstieren oral verabreicht.

Für die Versuche mit Chloramphenicol wurde der geschmackfreie Ester Chloramphenicol-stearylglucolat verwendet, aus dem durch Hydrolyse im Magen-Darm-Trakt bzw. Leber, wirksames freies Chloramphenicol entsteht (FREY (6)).

Alle Tiere waren am Tag ihrer Ankunft vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht gleich alt. Sie wurden sofort nach ihrer Ankunft nach den in Abb. 1 angegebenen Versuchsbedingungen behandelt.

Das pulverisierte Futter wurde von allen Versuchstieren zu Beginn der Versuche nur ungerne aufgenommen.

Die Gewichte aller Tiere wurden jeden zweiten Versuchstag bestimmt.

a) Kontrollversuche

Zunächst wurden Ratten als Kontrollgruppen mit pulverisiertem Futter ohne Zusatz gefüttert. Die ermittelten MAO-Aktivitätswerte in sieben Organen dieser unbehandelten Tiere stellen die Kontrollwerte dar. Mit ihrer Hilfe konnte bei der Auswertung der Versuche festgestellt werden, ob es unter den verschiedenen Versuchsbedingungen zu einer Beeinflussung der MAO-Aktivität gekommen ist.

b) Cuprizon-Versuche

Zunächst wurde mit einer Fütterung von 1 g Cuprizon auf 100 g Futterpulver über eine Versuchsdauer von 11 Tagen begonnen. Eine zweite Versuchsgruppe mit 1 %igem

Cuprizonfutter konnte nur über 6 Tage aufgezogen werden, dann starben die Tiere. Da zur gleichen Zeit eine Reihe weiterer Versuchstiere starben, die unter gänzlich anderen Versuchsbedingungen und zum Teil nur als Kontrolltiere gehalten wurden, scheidet ein Cuprizon-Effekt als Todesursache praktisch aus. Andererseits ergab sich bei den überlebenden Tieren kein Anhalt für eine generelle Infektion. Auch die Temperaturbedingungen waren in der übrigen Zeit normal. Trotzdem wählten wir für die weiteren Versuche eine niedrigere Dosis von 0,5 g Cuprizon auf 100 g Futterpulver, wie sie auch von SUZUKI (23) angegeben wird.

c) Chloramphenicol-Versuche

Bei diesen Versuchen wurde mit einer Dosierung von 1,5 g Chloramphenicol-stearylglucolat auf 100 g Futterpulver gearbeitet.

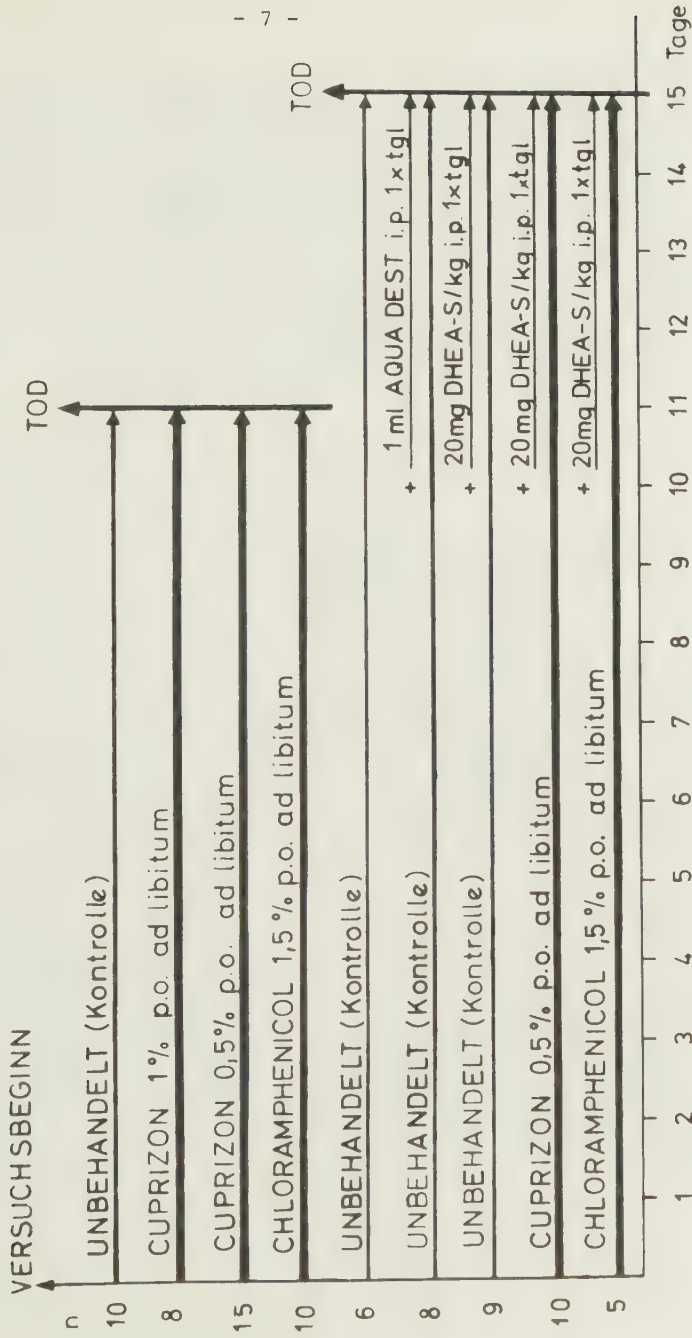
d) DHEA-S Nachbehandlung der Versuchstiere

Die letzten 5 Versuchstage wurden die Ratten einiger Versuchsgruppen (s. Abb. 1) zusätzlich mit DHEA-S behandelt.

Für jedes Tier wurde die zu injizierende DHEA-S Menge (1 x täglich 20 mg Wirksubstanz pro kg Körpergewicht) berechnet. Das DHEA-S wurde dann in 1 ml Aqua dest gelöst und die Lösung den Tieren intraperitoneal injiziert.

Die Tiere erhielten die Injektion um 11.00 Uhr. Die letzte der fünf Injektionen wurde ihnen eine Stunde vor der Dekapitation gegeben.

Abb. 1 Zusammenstellung aller durchgeführten Tierversuche
(n = Anzahl der jeweiligen Tiere)



2. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Die Ratten wurden mit Äther narkotisiert und anschließend durch Dekapitation getötet. Nach mehrjährigen Erfahrungen im hiesigen Labor hat die Äthernarkose keinen Einfluß auf die MAO-Aktivität von Rattengewebe.

Um eine Beeinflussung der MAO-Aktivität durch den Tagesrhythmus der Ratten zu vermeiden, wurden die Tiere stets gegen 12.00 Uhr getötet und entblutet. Dann wurden ihnen folgende Organe entnommen:

- a) Gehirn
- b) Lunge
- c) Herz
- d) Leber
- e) Milz
- f) Niere
- g) Hoden

Das den Organen anhaftende Blut wurde abgetupft und die Organgewichte einzeln bestimmt. Um genügend Organmaterial für einen Versuch zu haben, mußten pro Versuch je nach Gewicht der Tiere 2 bis 3 Ratten getötet werden.

Die entsprechenden Organe wurden gepoolt und mit einer Schere grob zerkleinert. Nach Zusatz von drei Teilen Sucrose-Lösung pro Gewichtsteil Organgewebe, wurden die Proben jeweils etwa 2 Minuten lang bei 1000 U/min in einem Homogenisator nach Potter-Elvehjem homogenisiert. Für die Gehirnproben wurde ein Teflonstempel verwendet, für die übrigen Organproben Glasstempel. Die Homogenate wurden bis zur baldigen Weiterverarbeitung im Kühlschrank bei + 4° C aufbewahrt.

3. Versuchsdurchführung

Es wurden pro Organ jeweils 6 Zentrifugenbecher bereitgestellt. In jeden Becher wurde mit einer automatischen Pipette, deren Probeabgabe vor jedem Versuch kontrolliert wurde, je 2,8 ml Substrat gegeben, das folgende Zusammensetzung hatte:

- 1,5 ml Natriumphosphatpuffer
- 0,5 ml Tyramin-Lösung
- 0,5 ml Semicarbazidhydrochlorid
- 0,3 ml Aqua dest

Nun wurde in jeden Becher je 0,2 ml des oben beschriebenen Organhomogenats pipettiert.

Als Referenzwert wurde jeweils einem der sechs Zentrifugenbecher sofort 1 ml Perchlorsäure zugegeben. Damit wurde durch die Eiweißausfällung die Enzymreaktion in der Referenzprobe sofort gestoppt. Alle Ansätze, einschließlich der Referenzproben, wurden verschlossen und 20 Minuten lang bei 37 ° C in einem Wasserbad inkubiert. Dann wurde auch in den anderen Meßproben die Enzymreaktion gestoppt, indem 1 ml Perchlorsäure je Probe zugegeben wurde. Alle Röhrchen wurden erneut verschlossen und in einer Vakuum-Kühlzentrifuge 15 Minuten lang bei 100 000 x g und 4 ° C zentrifugiert.

Im Abstand von 10 Minuten wurde eine zweite Enzymbestimmung in entsprechender Weise durchgeführt. Die zweite Versuchsreihe wurde während des Zentrifugierens der ersten Meßproben angesetzt.

Die klaren Überstände jedes Zentrifugenbechers wurden nach dem Zentrifugieren in Quarzküvetten mit einer Schichtdicke von 10 mm gegeben und jeweils gegen den entsprechenden Referenzwert in einem Spektralphotometer Zeiss PMQ II bei 235 mμ gemessen. Die gemessene Extinktion ist ein Maß für die MAO Aktivität in der untersuchten Probe. Pro Organ wurden auf diese Weise 10 Aktivitätswerte erhalten.

D VERSUCHSERGEBNISSE

In den folgenden Diagrammen werden die MAO-Aktivitätswerte in sieben Organen männlicher Ratten aus jeweils fünf Tierversuchen dargestellt. Die Angabe "n" entspricht der Anzahl der untersuchten Tiere.

Für jedes Organ wurde der mittlere Extinktionswert und die Standardabweichung berechnet. Die Ergebnisse aus den Versuchen nach medikamentöser Behandlung der Tiere werden mit MAO-Aktivitätswerten der entsprechenden Rattenorgane unbehandelter Tiere (Kontrollen) aus ebenfalls fünf Tierversuchen verglichen.

1. Die MAO-Aktivität in Abhängigkeit vom Alter

Durch die Versuchsanordnung (s. Abb. 1) ergab sich eine Kontrollgruppe, die 11 Tage und eine zweite Gruppe, die 15 Tage nicht behandelt wurde. Beim Vergleichen dieser beiden Kontrollgruppen konnte festgestellt werden, ob ein Altersunterschied von vier Tagen bei diesen Jungtieren bereits einen Einfluß auf die MAO-Aktivität hat.

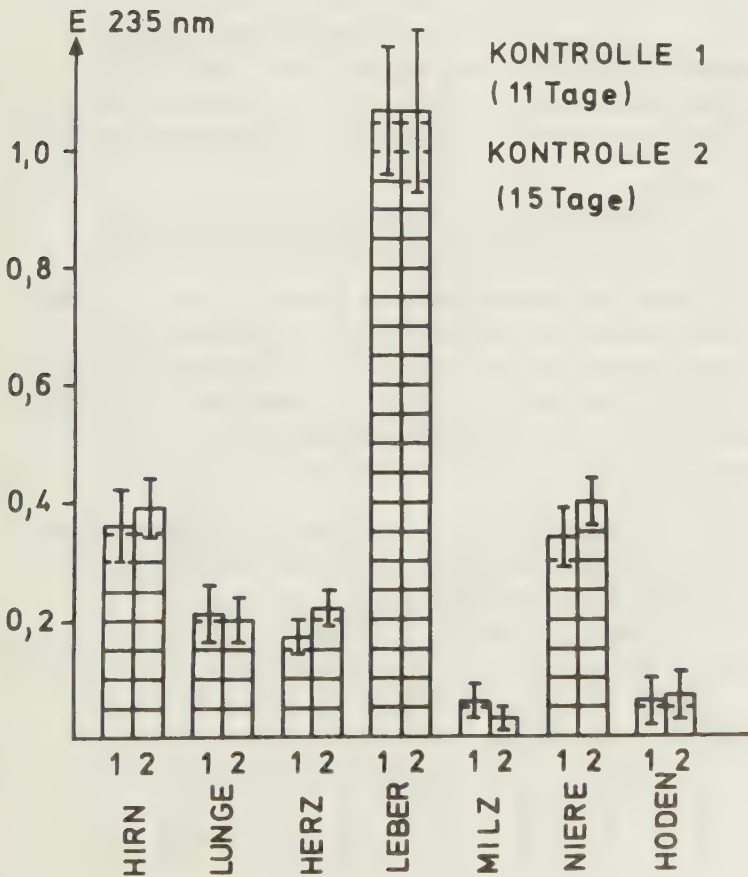
Die Ergebnisse zeigten, daß bei den älteren Tieren die Aktivität der MAO im Gehirn um den Extinktionswert 0,03, im Herz um 0,05 und in der Niere um 0,06 gestiegen ist.

Diese Unterschiede sind aber zu gering, um sie statistisch absichern zu können. Bei den Organen Lunge, Leber, Milz und Hoden hat ein Altersunterschied von vier Tagen keinen Einfluß auf die Aktivität der Monoaminoxidase.

Abb. 2 Die MAO-Aktivität in sieben Organen unbehandelter Ratten. Gruppe 1 (n = 10), Gruppe 2 (n = 6). Der Altersunterschied der Versuchstiere von Gruppe 1 und Gruppe 2 betrug vier Tage.

Ordinate: Mittelwert der Extinktion bei 235 nm mit Standardabweichung

Abszisse: Untersuchte Rattenorgane



2. Der Einfluß des Injektionstraumas auf die MAO-Aktivität

Die Versuche wurden an unbehandelten Ratten 15 Tage lang durchgeführt.

Die erste Versuchsgruppe erhielt pulverisiertes Futter ohne Zusatz. Die zweite Versuchsgruppe erhielt ebenfalls pulverisiertes Futter ohne Zusatz, jedoch 1 x täglich über 5 Versuchstage eine intraperitoneale Injektion von 1 ml Aqua dest.

Diese Aqua dest-Injektionen bewirkten in keinem der sieben untersuchten Rattenorgane eine statistisch erfaßbare Veränderung der MAO-Aktivität (Abb. 3). Das Injektionstrauma hat, wie diese Untersuchungen zeigen, keinen Einfluß auf die Aktivität der Monoaminoxidase.

3. Die MAO-Aktivität in Rattenorganen unter intraperitonealer DHEA-S-Behandlung

Die beiden Versuchstiergruppen wurden 15 Tage lang mit pulverisiertem Futter ohne Zusatz gefüttert. Eine Gruppe erhielt an den letzten 5 Versuchstagen 1 x täglich 1 ml Aqua dest i.p. und die zweite Gruppe 5 Versuchstage lang 1 x täglich intraperitoneal eine Dosis DHEA-S ($\approx$ 20 mg DHEA-S/kg), gelöst in Aqua dest (s. Abb. 1).

Die MAO-Aktivität wurde bei den mit DHEA-S behandelten Ratten in der Leber um den Extinktionswert 0,08, verglichen mit der Kontrollgruppe, gesenkt (Abb. 4).

Die Veränderungen der MAO-Aktivität in den übrigen untersuchten Organen lagen im Bereich der Fehlerbreite.

Abb. 3 Vergleich der MAO-Aktivität von sieben verschiedenen Organen unbehandelter Tiere (n = 6) mit der MAO-Aktivität aus ebenfalls sieben verschiedenen Organen von Tieren (n = 8), die fünf Tage Aqua dest Injektionen (i.p.) im Abstand von 24 h erhielten.

Ordinate: Mittelwert der Extinktion bei 235 nm
mit Standardabweichung

Abszisse: Untersuchte Rattenorgane

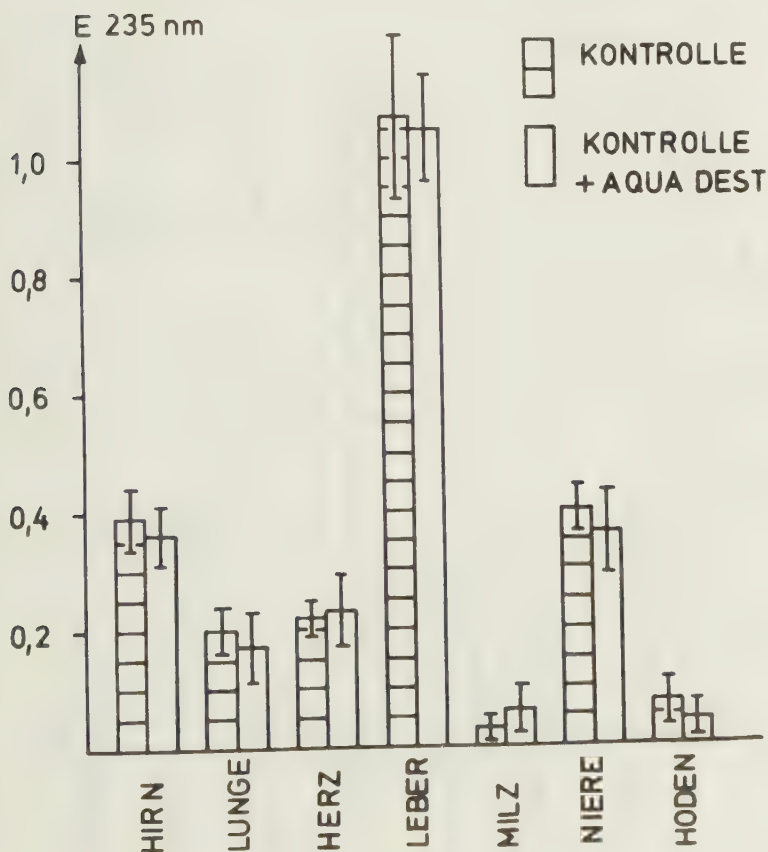
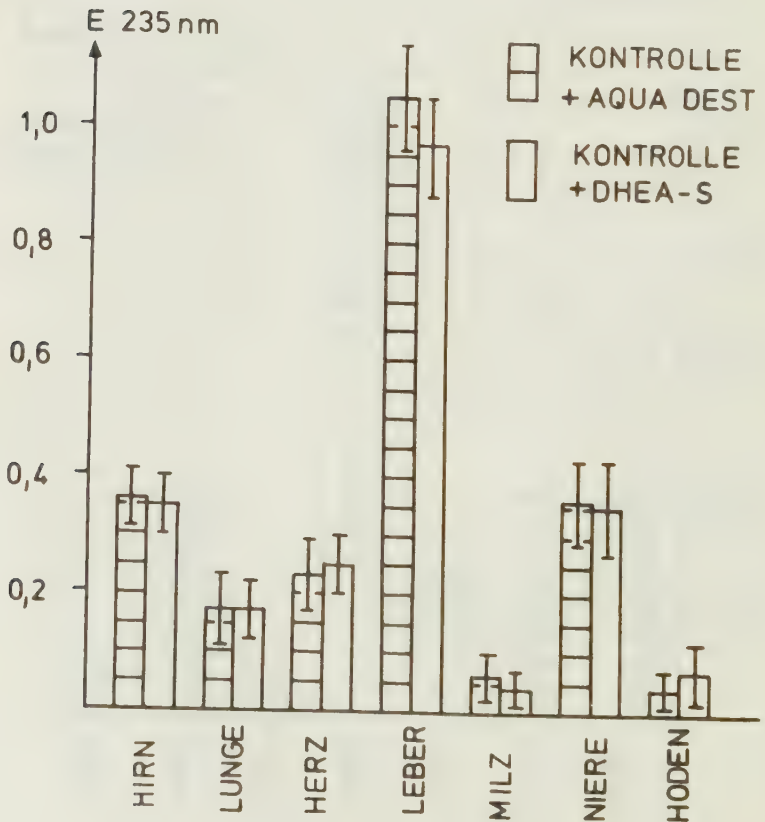


Abb. 4 Vergleich der MAO-Aktivität von sieben verschiedenen Organen aus Tieren (n = 9), die 5 x Aqua dest i.p. im Abstand von 24 h erhielten sowie von weiteren sieben verschiedenen Organen aus Tieren (n = 9), die 5 x eine DHEA-S Dosis i.p. im Abstand von 24 h bekamen.

Ordinate: Mittelwert der Extinktion bei 235 nm
mit Standardabweichung

Abszisse: Untersuchte Rattenorgane



4. Behandlung der Ratten mit Cuprizon (1 % und 0,5 %) über 11 Tage

Eine Dosierung von 1 % Cuprizon senkte die MAO-Aktivität in der Leber um den Extinktionswert 0,35. In der Niere führte die Behandlung zu einer Steigerung des Extinktionswertes um 0,07 und im Hoden zu einer Steigerung um 0,06 gegenüber den Kontrolltieren. Die Veränderungen in den übrigen Organen lagen im Bereich der Fehlerbreite.

Die Behandlung mit einer Dosierung von 0,5 % Cuprizon führte zu einer Steigerung des Extinktionswertes der MAO-Aktivität im Gehirn um 0,03. In der Leber kam es zu einer Senkung des Extinktionswertes um 0,18 und in der Niere um 0,08. In den anderen Organen wurde die Aktivität des Enzyms durch die Cuprizon-Behandlung nicht beeinflusst.

Das Cuprizon bewirkte bei Jungtieren eine deutliche Wachstumshemmung (Abb. 6).

Entsprechend zeigte die Behandlung auch einen Einfluß auf die einzelnen Organgewichte, verglichen mit nicht behandelten Ratten (Abb. 7).

Das Fell der Ratten verfärbte sich während der Cuprizonapplikation leicht gelblich.

Abb. 5 Die MAO-Aktivität in sieben Organen unbehandelter Tiere (n = 10) verglichen mit der Enzymaktivität der mit 0,5 % Cuprizon (n = 15) und 1 % Cuprizon (n = 8) behandelten Tiere.

Ordinate: Mittelwert der Extinktion bei 235 nm
mit Standardabweichung

Abszisse: Untersuchte Rattenorgane

Abb. 5

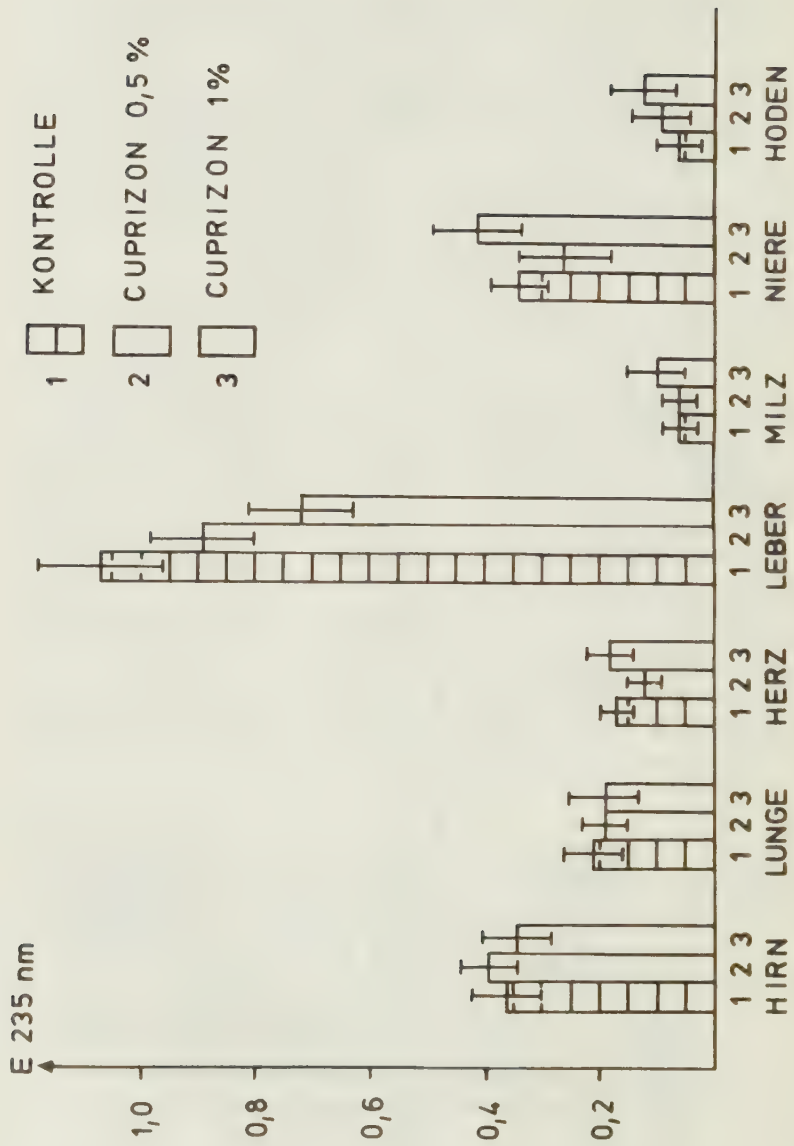


Abb. 6 Gewichtsveränderungen von Ratten, die mit 0,5 % Cuprizon behandelt wurden,
im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren
1. Kontrollen (n = 4)
2. Cuprizon (0,5 %), (n = 6)
Abszisse: Dauer der Cuprizon-Behandlung
in Tagen

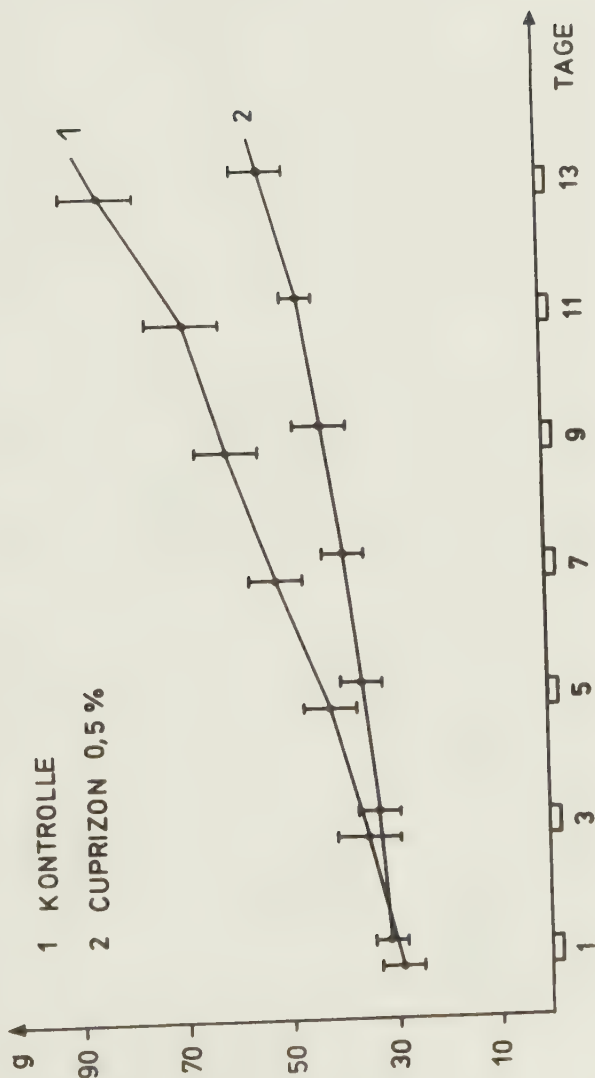
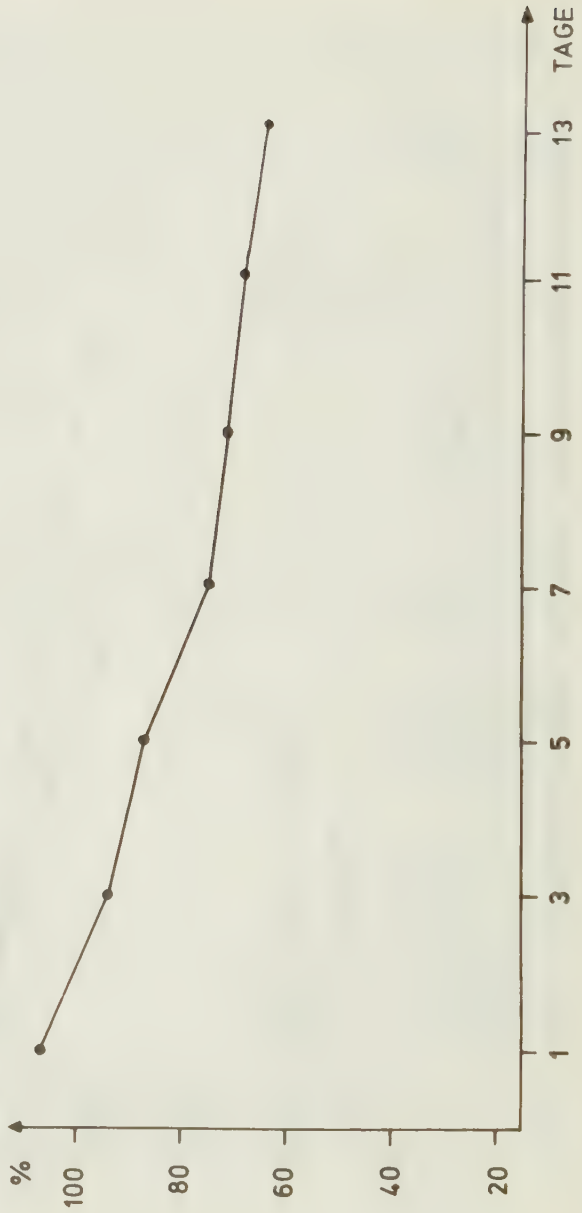


Abb. 7

Prozentuale Relation des Körpergewichts mit 0,5 % Cuprizon behandelter Ratten zum jeweiligen Körpergewicht unbehandelter Kontrolltiere, über eine Versuchsdauer von 13 Tagen

Ordinate: Gewichtsangabe in Prozenten

Abszisse: Versuchsdauer in Tagen



4. a) Der Einfluß der Cuprizon-Behandlung auf das
Körpergewicht und das Gewicht einzelner Organe
von Ratten

In den Abb. 6 und 7 werden Gewichtsveränderungen eben entwöhnter Ratten, die mit Cuprizon(0,5%) behandelt wurden, und die Gewichtszunahme unbehandelter Kontrolltiere dargestellt. Das Körpergewicht der Tiere wurde jeden zweiten Versuchstag bestimmt. Nach 13 Versuchstagen lag das Gewicht der mit Cuprizon (0,5 %) behandelten Ratten um ca. 35 % niedriger als das Gewicht der unbehandelten Kontrolltiere.

Um zu klären, ob sich die Wachstumshemmung der mit Cuprizon behandelten Tiere gleichmäßig auf das Gewicht einzelner Organe auswirkt, wurden die Organgewichte der mit Cuprizon (0,5 % und 1 %) behandelten Ratten nach der Sektion der Tiere einzeln bestimmt und mit Gewichten entsprechender Organe unbehandelter Tiere aus der gleichen Gewichtsklasse verglichen (Abb. 8).

Die Organgewichtsveränderungen lagen im Bereich der Fehlerbreite und konnten, bis auf die Veränderungen in der Leber, statistisch nicht abgesichert werden. Der Versuch mit 1 % Cuprizon führte zu einer signifikanten Steigerung des Lebergewichtes um 1,5 % nach 11 Versuchstagen. Dies bedeutet, daß es bei den mit 1 % Cuprizon behandelten Ratten zu einer Vermehrung des Lebergewichtes auf 5,2 % des Körpergewichtes, verglichen mit 3,71 % Lebergewicht vom Körpergewicht der Kontrolltiere, gekommen ist.

In Abb. 8 sind die Organgewichte als prozentualer Anteil des Körpergewichts der Ratten angegeben.

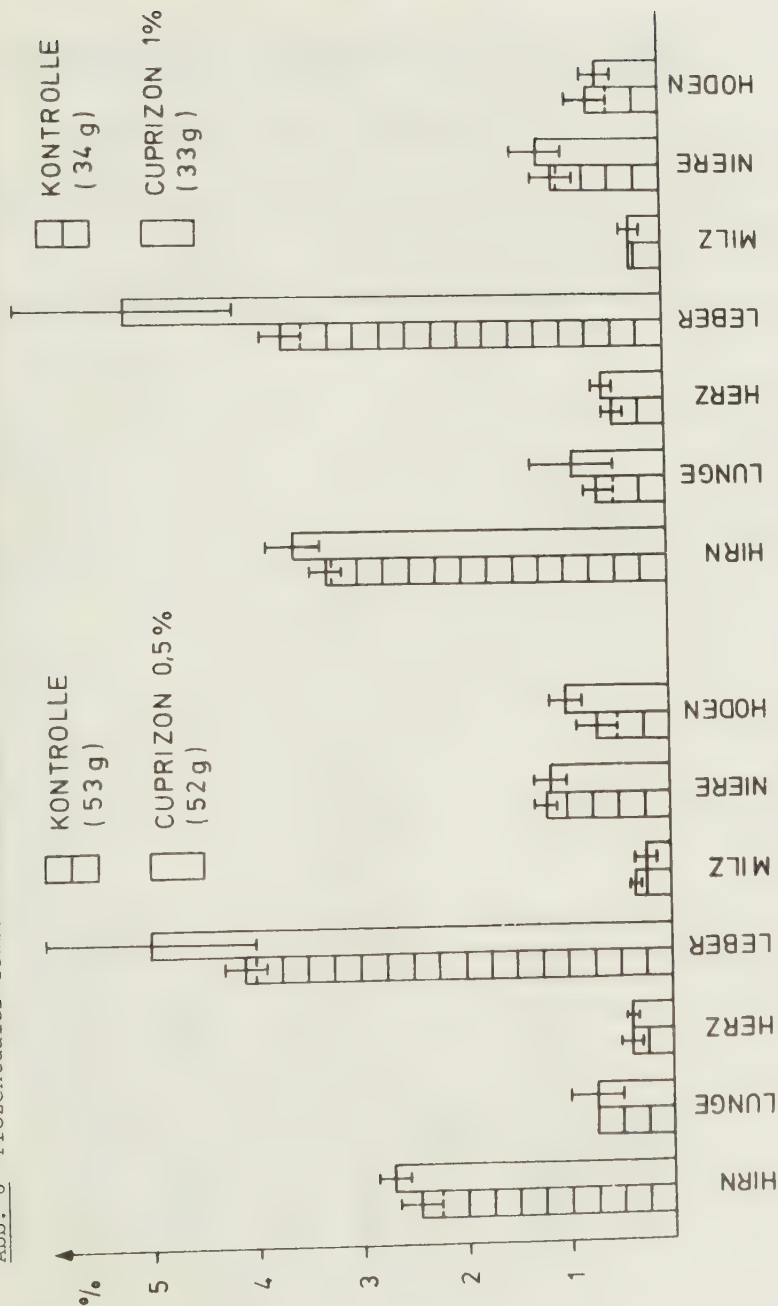
Abb. 8 Darstellung der einzelnen Organgewichte (Mittelwert und Standardabweichung) als prozentualer Anteil des Körpergewichts der Tiere nach Behandlung mit Cuprizon.

- a) Kontrollgruppe (n = 5) mit einem mittleren Körpergewicht von 53 g pro Tier, verglichen mit Cuprizon- (0,5 %) -behandelten Tieren (n = 15) mit einem mittleren Körpergewicht von 52 g pro Tier.
- b) Kontrollgruppe (n = 5) mit einem mittleren Körpergewicht von 34 g pro Tier, verglichen mit Cuprizon- (1 %) -behandelten Tieren (n = 8) mit einem mittleren Körpergewicht von 33 g pro Tier.

Ordinate: Prozentualer Gewichtsanteil der Rattenorgane vom Gesamtkörpergewicht

Abszisse: Untersuchte Rattenorgane

Abb. 8 Prozentualer Gewichtsanteil der einzelnen Rattenorgane zum Körpergewicht der Tiere



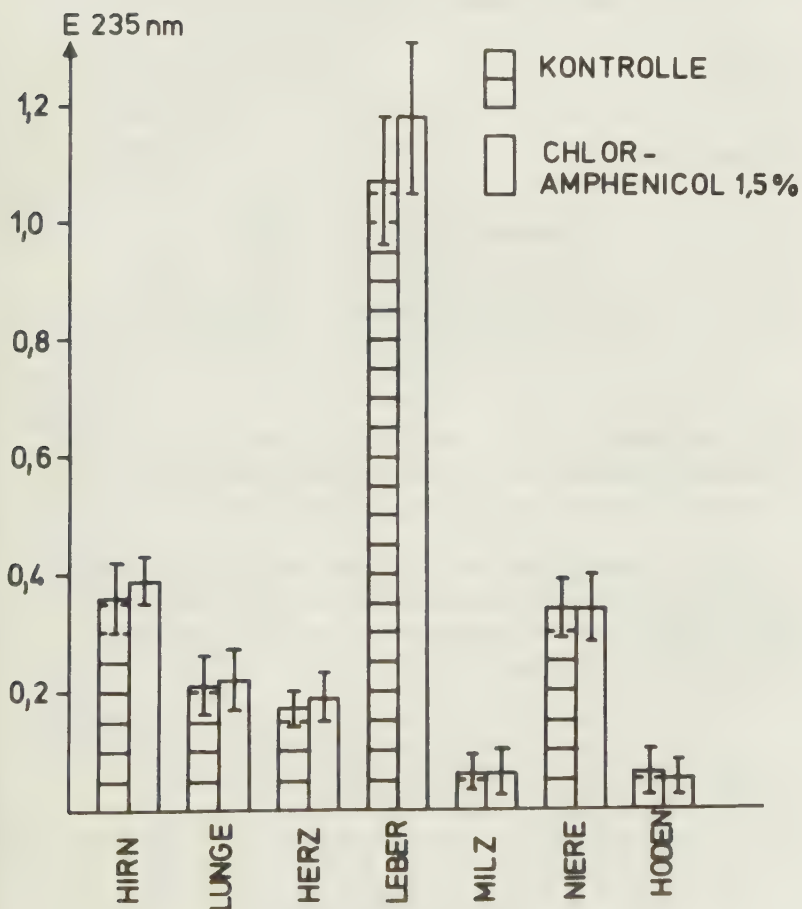
5. Perorale Behandlung der Ratten mit Chloramphenicol
(1,5 %) über 11 Tage

In den vorliegenden Versuchen hatte die perorale Chloramphenicolbehandlung keinen Einfluß auf das Wachstum der Versuchstiere. Die Behandlung führte zu einer Steigerung der MAO-Aktivität in der Leber um den Extinktionswert 0,11 (gegenüber den Kontrollen). In den übrigen untersuchten Organen zeigte das Chloramphenicol keinen Effekt auf die MAO-Aktivität (Abb. 9).

Abb. 9 MAO-Aktivität in sieben verschiedenen Organen un behandelter Tiere (n = 10), verglichen mit Chloramphenicol- (1,5 %) -behandelten Tieren (n = 10)

Ordinate: Mittelwert der Extinktion bei 235 nm
mit Standardabweichung

Abszisse: Untersuchte Rattenorgane



6. Intraperitoneale DHEA-S Nachbehandlung der mit Cupri-
zon oder Chloramphenicol vorbehandelten Versuchstiere

Aus den graphischen Darstellungen Abb. 2 und Abb. 3 ist zu ersehen, daß bei diesen Jungtieren ein Altersunterschied von 4 Tagen sowie Aqua dest Injektionen keine signifikanten Veränderungen der MAO-Aktivität in den sieben untersuchten Rattenorganen bewirkt haben. Deshalb konnten diese drei Kontrollversuchsgruppen zu einer Kontrollgruppe zusammengefaßt werden.

Tab. 1

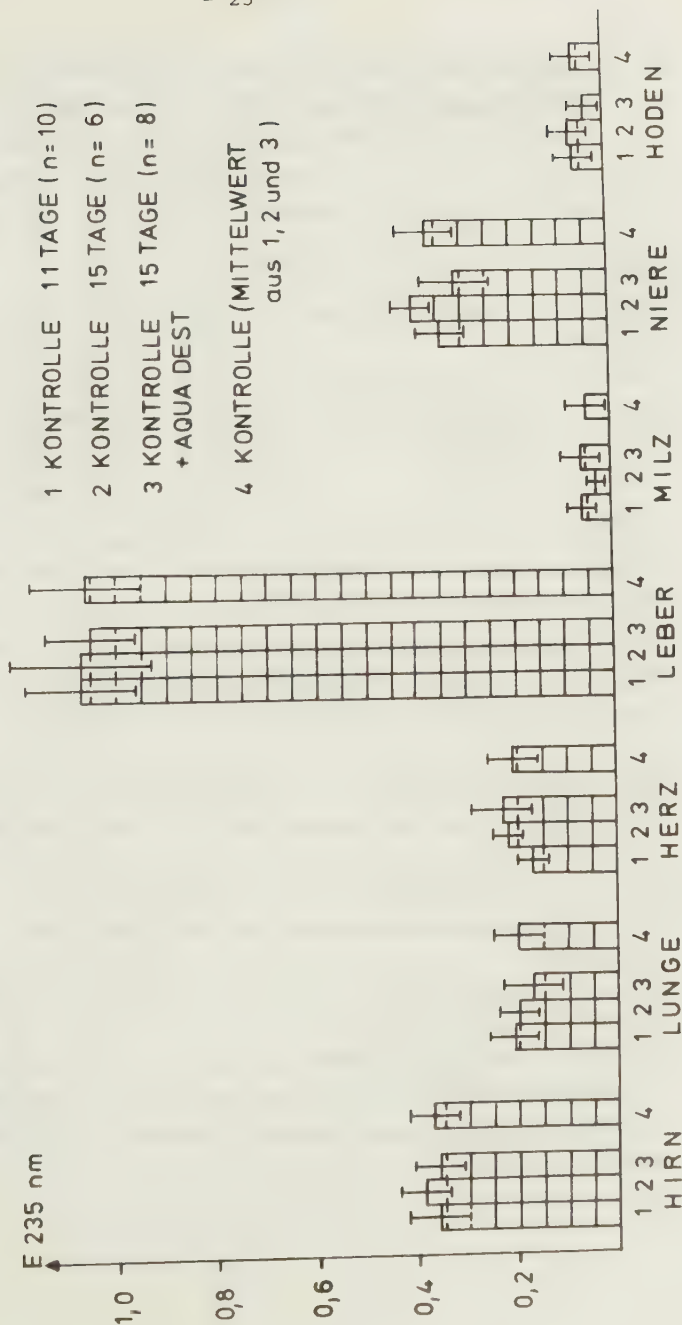
Versuch Nr.		n	Versuchsdauer (Tage)
1	Kontrolltiere	10	11
2	Kontrolltiere	6	15
3	Kontrolltiere + Aqua dest	8	15
	Kontrolltiere	24	11 - 15

Aus den Versuchen 1, 2 und 3 wurden die mittleren Extinktionswerte bei 235 nm und Standardabweichungen für die MAO-Aktivität ermittelt (Abb. 10).

Diese Kontrollgruppe aus 24 Tieren wurde Versuchen gegenübergestellt, bei denen die mit Cuprizon oder Chloramphenicol vorbehandelten Tiere, mit DHEA-S (i.p.) nachbehandelt wurden.

Abb. 10

Die MAO-Aktivität in sieben Organen unbehandelter Tiere
Ordinate: Mittelwert der Extinktion bei 235 nm mit Standardabweichung
Abszisse: Untersuchte Rattenorgane



6. a) Die MAO-Aktivität in sieben verschiedenen Rattenorganen nach peroraler Gabe von Cuprizon (0,5 %) und intraperitonealer DHEA-S Nachbehandlung

In der Abb. 11 werden die MAO-Aktivitätswerte folgender Versuche miteinander verglichen:

- Gruppe 1 : Kontrolle (Mittelwert aus 24 Tieren)
- Gruppe 2 : Versuchsgruppe I (= mit 0,5 % Cuprizon behandelte Tiere; n = 15)
- Gruppe 3 : Versuchsgruppe II (= mit 0,5 % Cuprizon peroral vorbehandelte und DHEA-S nachbehandelte Tiere; n = 10)

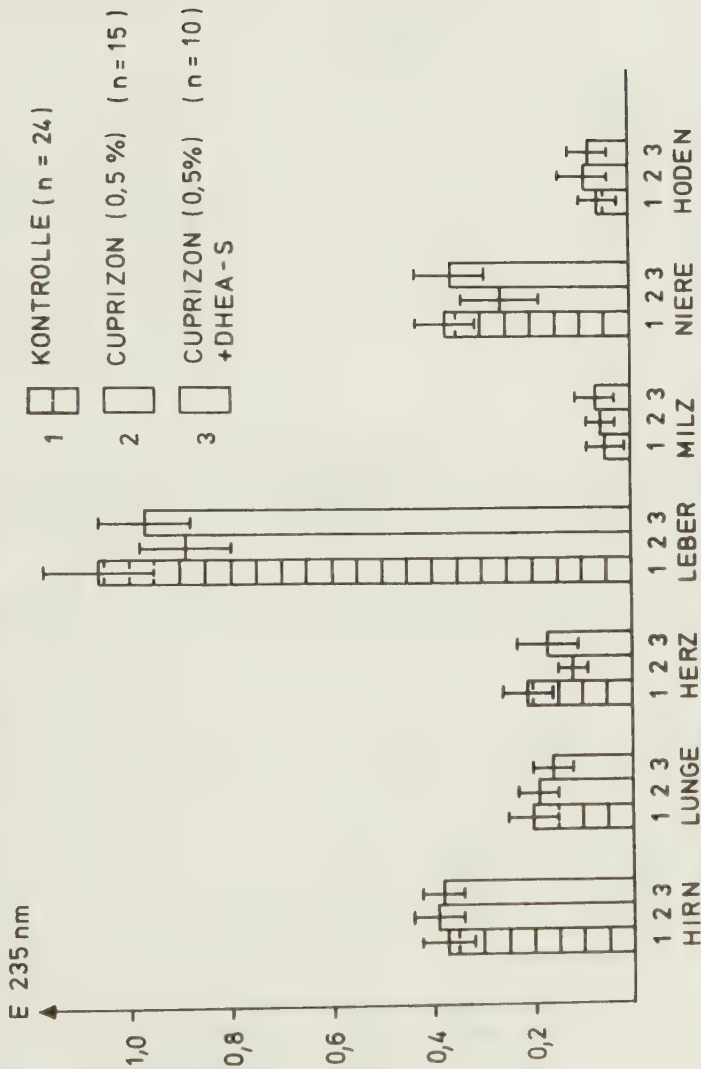
Die MAO-Aktivität in den Organen Gehirn, Lunge, Milz und Hoden der Gruppe 3 zeigte nur ganz geringe Veränderungen, verglichen mit der MAO-Aktivität aus Gruppe 1 oder 2.

In folgenden Organen kommt es nach der Cuprizon- und zusätzlichen DHEA-S -Behandlung zu einer Änderung des Extinktionswertes der MAO-Aktivität bei 235 nm:

- | | |
|-------|---|
| Herz | a) Senkung des Wertes um 0,04 verglichen mit 1 |
| | b) Erhöhung des Wertes um 0,05 verglichen mit 2 |
| Leber | a) Senkung des Wertes um 0,09 verglichen mit 1 |
| | b) Erhöhung des Wertes um 0,08 verglichen mit 2 |
| Niere | a) Erhöhung des Wertes um 0,10 verglichen mit 2 |

Alle aufgeführten Veränderungen der MAO-Aktivität unter den angegebenen Versuchsbedingungen lagen im Bereich der Fehlerbreite und konnten statistisch nicht abgesichert werden.

Die MAO-Aktivität in sieben Organen nach Behandlung der Tiere mit Cuprizone (0,5 %) und DHEA-S Nachbehandlung
 Ordinate: Mittelwert der Extinktion bei 235 nm mit Standardabweichung
 Abszisse: Untersuchte Rattenorgane



6. b) Die MAO-Aktivität in sieben verschiedenen Ratten-
organen nach peroraler Gabe von Chloramphenicol-
stearylglucolat (1,5 %) und intraperitonealer
DHEA-S Nachbehandlung

In der Abb. 12 werden die MAO-Aktivitätswerte folgender Versuche miteinander verglichen:

- Gruppe 1 : Kontrolle (Mittelwert aus 24 Tieren)
Gruppe 2 : Versuchsgruppe I (= mit 1,5 % Chloramphenicol behandelte Tiere;
n = 10)
Gruppe 3 : Versuchsgruppe II (= mit 1,5 % Chloramphenicol peroral vorbehandelte
und DHEA-S nachbehandelte
Tiere; n = 5)

In den Organen Gehirn, Lunge, Herz und Hoden der Gruppe 3 wurden nur geringe Veränderungen der MAO-Aktivität, verglichen mit Gruppe 1 oder 2, gefunden, die jedoch im Bereich der Fehlerbreite liegen.

In folgenden Organen kommt es nach der Chloramphenicol- und zusätzlichen DHEA-S -Behandlung zu einer Änderung des Extinktionswertes der MAO-Aktivität bei 235 nm:

- | | | |
|-------|---|---|
| Milz | a) Erhöhung des Wertes um 0,09 verglichen mit | 1 |
| | b) Erhöhung des Wertes um 0,08 verglichen mit | 2 |
| Niere | a) Erhöhung des Wertes um 0,15 verglichen mit | 1 |
| | b) Erhöhung des Wertes um 0,18 verglichen mit | 2 |
| Leber | a) Senkung des Wertes um 0,08 verglichen mit | 2 |

Dabei lag nur die Steigerung der MAO-Aktivität in der Niere um den Extinktionswert 0,18 außerhalb der Fehlerbreite.

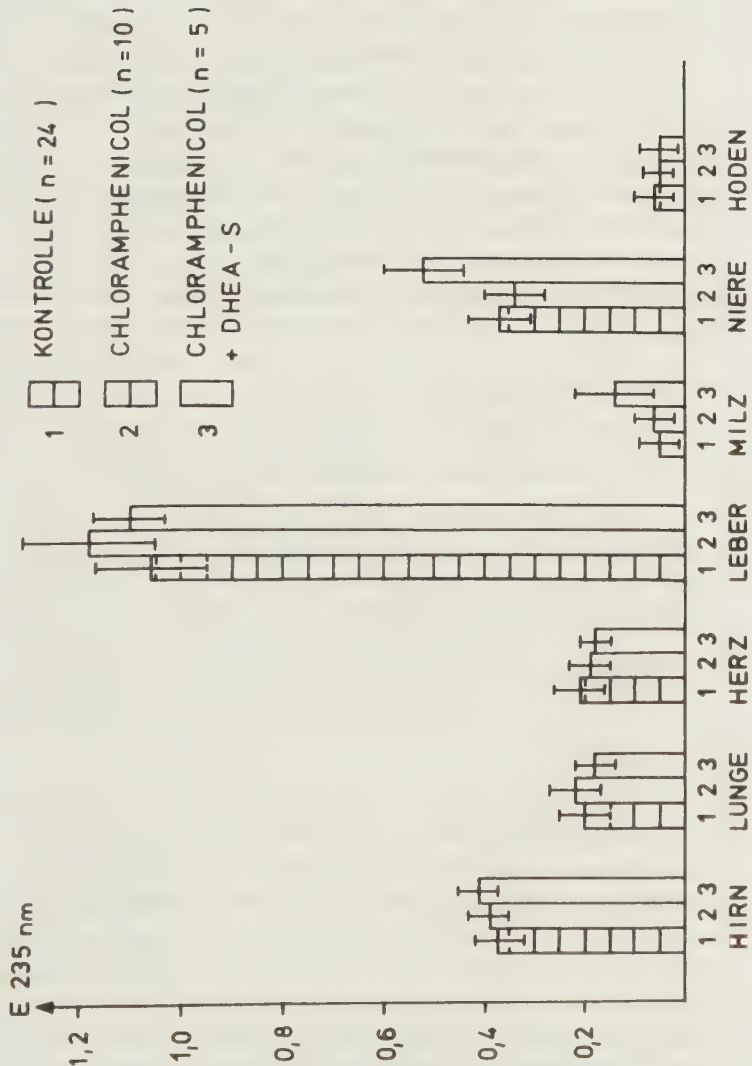
Abb. 12 Die MAO-Aktivität in sieben Organen nach Behandlung der Tiere mit Chloramphenicol (1,5 %) und Nachbehandlung mit DHEA-S.

Abb. 12

Ordinate: Mittelwert der Extinktion bei 235 nm mit Standardabweichung

(s. Seite 28)

Abszisse: Untersuchte Rattenorgane



7. Einfluß der 0,5 % Cuprizonbehandlung auf die motorische Aktivität von Ratten

SUZUKI (23) beschrieb 1969 seine Beobachtungen über mit 0,5 % Cuprizon behandelte Mäuse. Dabei erwähnte er unter anderem eine nach 1 bis 2-wöchiger Behandlung auffallende Schwäche der hinteren Extremitäten der Mäuse. Da wir zur Zeit der Durchführung der MAO-Aktivitätsbestimmungsversuche bei Ratten über ein Aktivitätsmeßgerät (Firma Stoelting, Chicago) verfügten, wurden zwei Versuchstiergruppen zur Messung motorischer Aktivitäten junger Ratten ausgewählt.

a) Versuchsbeschreibung

- ein Käfig mit 4 Ratten (Kontrollgruppe)
- ein Käfig mit 6 Ratten (Cuprizon 0,5 %)

Die Versuche wurden an weißen männlichen, eben gerade entwöhnten Ratten (Wistar AF/Han) über eine Zeitspanne von 10 Tagen durchgeführt. Die erste Gruppe (Kontrolle) bekam pulverisiertes Futter ohne Zusatz ad libitum, die zweite Gruppe (Cuprizon-Gruppe) wurde mit Futter, das ein Zusatz von 0,5 g Cuprizon zu 100 g Futterpulver hatte, ad libitum gefüttert. Die Tiere erhielten Leitungswasser ad libitum.

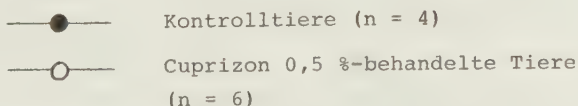
Die Ratten mußten unter relativ ungünstigen Bedingungen in unserem Labor gehalten werden, da wir für diesen Versuch keinen geeigneten Raum zur Verfügung hatten. Sie wurden besonders tagsüber durch Lärm und wechselnde Beleuchtung gestört. Der Makrolon-Käfig (Beschreibung in Kapitel B 1) stand auf einem Meßtisch, der die Bewegungen der Tiere als Impulse aufnahm und sie auf ein Registriergerät übertrug. Der Zählerstand dieses Registriergerätes wurde stündlich von einer Filmkamera automatisch registriert.

b) Auswertung

Nach Beendigung der Versuche wurden die entwickelten Filme in einem Moviscop (Zeiss-Ikon, Stuttgart) eingespannt, die Zählerstände abgelesen und notiert. Zwischen jeweils zwei Werten wurde die Differenz gebildet, die der Summe aller Bewegungsimpulse innerhalb einer Stunde entsprach. Dieser Zahlenwert wurde durch die im Käfig vorhandene Anzahl an Ratten dividiert. Für jede volle Stunde des Tages wurden die zugehörigen 10 Bewegungsimpulse über die 10 Versuchstage arithmetisch gemittelt und die Standardabweichungen berechnet. Das Ergebnis aus diesen Versuchen wurde in Abb. 12 dargestellt. Die für die Kontrolltiere errechnete mittlere stündliche Aktivität betrug 872 Impulse. Der entsprechende Wert für die mit Cuprizon behandelten Tiere lag bei 456 Impulsen pro Stunde.

Man sieht aus diesen Werten deutlich, daß die motorische Aktivität der mit Cuprizon behandelten Tiere gegenüber den vergleichbaren Kontrolltieren stark vermindert ist (s. Abb. 13). Eine ausgeprägte Schwäche der hinteren Extremitäten nach Cuprizon-Behandlung konnte allerdings für junge Ratten nicht bestätigt werden.

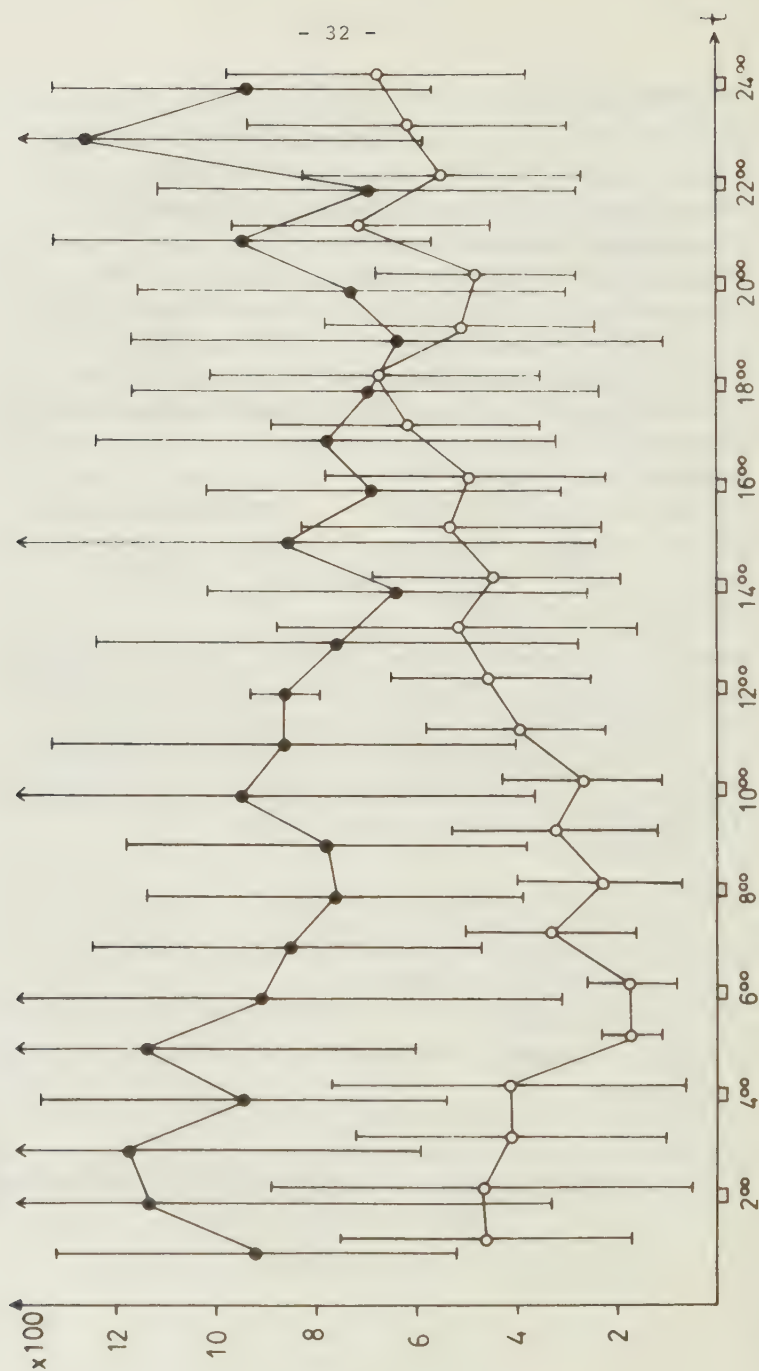
Abb. 13 Einfluß von 0,5 % Cuprizon auf die motorische Aktivität von Ratten
Messungen über je 10 Tage



Ordinate: Mittlere Bewegungsimpulse pro Stunde
mit Standardabweichung

Abszisse: Zeit in Stunden

Abb. 13



E DISKUSSION

1. Material und Methode

Für alle Versuche wurden eben entwöhnte junge Ratten (Stamm Wistar AF/Han) vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht in Hannover bezogen. Alle Versuchstiere, auch die der unbehandelten Kontrollgruppen, erhielten gepulvertes Futter aus Altromin-R Pellets, die mit einer Handmühle zerkleinert wurden. Cuprizin und Chloramphenicol-stearylglucolat wurden dieser pulverisierten Standarddiät zugesetzt.

Die MAO-Aktivitätsbestimmung wurde nach der von POPOV und Mitarbeitern entwickelten Methode durchgeführt, über die ausgiebige Erfahrungen im gleichen Labor vorliegen.

2. Versuchsdurchführung

Aus der Literatur war bekannt, daß sich nach ca. 11 bis 15 tägiger Cuprizin- bzw. Chloramphenicolbehandlung in Mäusehepatozyten Riesenmitochondrien induzieren lassen. Elektronenmikroskopische Aufnahmen (SUZUKI (23)) zeigen, daß alle Hepatozyten extrem vergrößerte, matrixreiche Mitochondrien enthielten, deren Größe von 2 bis 10 μm im Durchmesser variierte. In den Mitochondrien fanden sich reichlich gering osmophile Matrixgranula. Die cristae waren in der Peripherie oft unregelmäßig angeordnet. Es hatte den Anschein, daß sie ihre normale Struktur behielten, doch gab der vergrößerte Intercristaeraum ihnen ein verkürztes Aussehen. Die Außenmembranen waren in den meisten Fällen intakt. SUZUKI konnte jedoch keine Riesenmitochondrien im Gehirn finden.

Nach HAWKINS (7) ist $2/3$ der MAO-Enzymaktivität in den Mitochondrien lokalisiert und für alle Säugetiergewebe die Leber als größter MAO-Pool bekannt. Darum sollte in der vorliegenden Arbeit die MAO-Aktivität nach Vorbehandlung mit Cuprizin oder Chloramphenicol, d.h. nach

Erzeugung matrixreicher Riesenmitochondrien untersucht werden.

Leider wurden wir erst nach Abschluß aller Versuche auf einen Hinweis von HOPPEL und TANDLER (10) aufmerksam, der besagt, daß diese bei Mäusehepatozyten durch Cuprizonbehandlung induzierte Riesenmitochondrien speziesspezifisch seien. In Leberzellen von Ratten sollen sie fehlen.

Ob durch Chloramphenicol induzierte Riesenmitochondrien ebenfalls speziessabhängig sind, ist nicht bekannt.

Der Wirkungsmechanismus von Cuprizon ist unbekannt.

Die Substanz greift in vitro nicht in den mitochondrialen Mechanismus ein. Dies läßt vermuten, daß die Mitochondrienveränderungen beim gesunden Tier sekundär entstanden sind und über andere subzelluläre Komponenten der Hepatozyten oder ganz andere Zellen produziert werden (HOPPEL und TANDLER (10)).

Die nach Cuprizonbehandlung von SUZUKI (23) beschriebene Wachstumshemmung bei Mäusen konnte auch in der vorliegenden Arbeit für junge Ratten bestätigt werden.

Nach ca. 13 Versuchstagen (0,5 % Cuprizonbehandlung) lag das Körpergewicht der Versuchstiere ca. 36 % niedriger als das der vergleichbaren Kontrollen. Außerdem konnte das Lebergewicht der mit Cuprizon behandelten Tiere, verglichen mit den unbehandelten Kontrolltieren, deutlich gesteigert werden.

Auch VENTURINI (25) fand 1973 bei mit Cuprizon 0,5 % behandelten Mäusen eine Wachstumshemmung und eine Schwäche der hinteren Extremitäten, die jedoch mit einer Reduktion der Leber- und Milzgröße verbunden war.

a) Zur Wirkung des Cuprizons auf die MAO-Aktivität in Rattenorganhomogenaten

In unseren Versuchen zeigte sich die stärkste Veränderung der MAO-Aktivität in der Leber. Nach Cuprizonbehandlung (1 %) war hier eine deutliche Senkung der MAO-Aktivität

um 0,35 Extinktionseinheiten zu beobachten. Der Effekt war bei der 0,5 % Cuprizongabe nicht so deutlich (Senkung um 0,18 Extinktionseinheiten) und lag im Bereich der Fehlerbreite.

Im Gehirn von unbehandelten Ratten war charakteristischerweise während der ersten postnatalen Lebenswoche ein vorübergehender Stillstand der Entwicklung der MAO-Aktivität zu finden (KUZUYA et al. (15)).

Wir fanden bei unbehandelten Ratten für die Leber ein Extinktionskoeffizient von 1,07, der nach 1 %iger Cuprizongabe auf 0,72 und nach 0,5 %iger Cuprizongabe auf 0,89 sank. Die MAO-Aktivität der Niere zeigte bei 1 %iger Cuprizongabe eine Erhöhung um 0,07 und bei 0,5 %iger Cuprizongabe eine Senkung um 0,08, verglichen mit dem Extinktionskoeffizienten der Kontrollen.

a) Zur Wirkung von Chloramphenicol-stearylglucolat (1,5 %) auf die MAO-Aktivität in Rattenorganhomogenaten

ALBRING (1) konnte 1975 zeigen, daß die i.p. Applikation von Chloramphenicol-semisuccinat zu toxisch für entwöhnte Mäuse ist und verwendete Chloramphenicol-stearylglucolat. Alle Mäusehepatozyten enthielten danach vergrößerte Mitochondrien mit kompletten äußeren und inneren Membranprofilen. Das Bild entspricht dem Effekt einer Cuprizonapplikation.

Chloramphenicol beeinträchtigt das Wachstum der Ratten nicht. Unter der Behandlung kam es in der Leber zu einer Steigerung der MAO-Aktivität um den Extinktionskoeffizienten 0,11. Diese Steigerung war jedoch statistisch nicht abzusichern.

c) Zur Wirkung der i.p. DHEA-S Nachbehandlung der mit
Cuprizon oder Chloramphenicol vorbehandelten Ver-
suchstiere

Mit diesen Versuchen sollte der Einfluß des Hormons DHEA-S auf die im Tierexperiment durch Cuprizon oder Chloramphenicolbehandlung induzierten Riesenmitochondrien untersucht werden.

Es ergab sich, daß die isolierte DHEA-S-Behandlung, ohne sonstige medikamentöse Vorbehandlung, keinen Einfluß auf die MAO-Aktivität bei Ratten dieser Altersgruppe hat.

- Cuprizon 0,5 % Vorbehandlung mit DHEA-S Nachbehandlung
Bei dieser kombinierten Behandlung ergaben sich nur geringe Veränderungen der MAO-Aktivität in Herz, Leber und Niere, die jedoch alle im Bereich der Fehlerbreite lagen.

- Chloramphenicol-stearylglucolat 1,5 % Vorbehandlung
mit DHEA-S Nachbehandlung

Die einzige signifikante Veränderung der MAO-Aktivität lag bei dieser Versuchsanordnung in der Niere. Es handelt sich dabei um eine Erhöhung des Extinktionskoeffizienten um 0,18: von 0,34 bei den nur mit Chloramphenicol behandelten Tieren auf 0,52 Extinktionseinheiten.

Verglichen mit den Kontrollen (unbehandelte Tiere) kam es zu einer Steigerung von 0,15 Einheiten: von 0,37 auf 0,52 Extinktionseinheiten. Veränderungen der MAO-Aktivität in anderen Organen waren statistisch nicht abzusichern.

d) Zur Deutung der Ergebnisse

Eine Erklärung für die erhobenen Befunde ist zunächst nicht möglich. Die stärkeren Normabweichungen bieten keinen Anhalt für ursächliche methodische Fehler. Warum die MAO-Aktivität nach kombinierter Chloramphenicol-stearylglucolat- und DHEA-S -Behandlung in der Niere der Versuchstiere anstieg, muß ebenfalls offen bleiben. Der Befund läßt aber weitere Belastungstests ähnlicher Art wünschenswert erscheinen, zumal bei einem von drei obduzierten Patienten mit Huntingtonscher Chorea, bei der eine Erniedrigung der DHEA-S-Konzentration im Urin (OEPEN (18)) und Mitochondrienveränderungen in der Hirnrinde (TELLEZ-NAGEL (24)) beschrieben wurden, ebenfalls eine (auf das sechsfache) erhöhte MAO-Aktivität festgestellt wurde (OEPEN (18)).

Auch wären weitere Versuche mit älteren Tieren zweckmäßig, da Mäuse bestimmte Noxen (z.B. IDPN) besser vertragen als Ratten und Jungtiere beider Spezies besser als ältere Tiere (OEPEN).

F ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde an ca. 90 eben entwöhnten männlichen Ratten (Stamm WISTAR AF/Han) die Beeinflußbarkeit der Aktivität der Monoaminoxydase (MAO) getestet. Zunächst wurde die MAO-Aktivität in sieben Organen unbehandelter Kontrollratten bestimmt. Dann wurden die Versuchstiere mit Cuprizone, Chloramphenicol oder DHEA-S behandelt und die Enzymaktivität der MAO nach einer Versuchsdauer von ca. 11 bis 15 Tagen in Gehirn, Lunge, Herz, Leber, Milz, Niere und Hoden untersucht.

In weiteren Versuchen zeigte sich, daß sowohl alleinige DHEA-S-Behandlung der Tiere, als auch das i.p. Injektionstrauma selbst keinen Einfluß auf die Enzymaktivität der MAO haben.

Die Cuprizonebehandlung führte dagegen zu einer Senkung der MAO-Aktivität in der Leber. Dabei waren die Effekte dosisabhängig und nach 1 %iger Cuprizongabe deutlicher als nach 0,5 %iger Cuprizongabe. Außerdem konnte nach Cuprizonebehandlung bei jungen Ratten eine Wachstums- hemmung von ca. 36 % und eine erhebliche Minderung ihrer motorischen Aktivität beobachtet werden..

Durch Behandlung der Ratten mit Chloramphenicol-stearylglucolat (1,5 %) wurde die MAO-Aktivität in der Leber um 0,11 Extinktionseinheiten gesteigert. Diese Steigerung lag jedoch im Bereich der Fehlerbreite.

Die perorale Gabe von Cuprizone (0,5 %) mit intraperitoneale Nachbehandlung mit DHEA-S zeigte keinen signifikanten Effekt.

Die perorale Gabe von Chloramphenicol-stearylglucolat (1,5 %) mit intraperitonealer Nachbehandlung der Ratten mit DHEA-S ergab demgegenüber, verglichen mit der Kontrollgruppe, besonders in der Niere eine deutliche Steigerung der MAO-Aktivität um 0,18 Extinktionseinheiten. In der Milz lag die Steigerung im Bereich der Fehlerbreite.

G LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBRING, M., RADSAK, K. and W. THOENES:
Chloramphenicol induced giant hepatic mitochondria
Naturwissenschaften 62, 43 - 44 (1975)
2. BUDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie
4. Auflage 1974, Walter de Gruyter u. Co. Berlin
3. FIEKAS, H.-J.:
Monoaminoxidase-Aktivitätsbestimmungen in verschiedenen Organen und Hirngebieten einiger Haus- und Nagetiere
Dissertation Marburg 1974
4. FISCHER, W.:
Über die Monoaminoxidase-Aktivität in verschiedenen Hirnregionen von Patienten mit primär extracerebralen Erkrankungen
Dissertation Marburg 1975
5. FREICKMANN, H.-J.:
Über die Monoaminoxidase-Aktivität in verschiedenen Hirnregionen von Patienten mit Herzinsuffizienz
Dissertation Marburg 1974
6. FREY, R.:
Antibiotika
2. Auflage 1974, Aesopus Verlag München
7. HAWKINS, J.:
The lokalisation of Amino Oxidase in the liver cell
Biochem. J. 50, 577 - 581 (1952)

8. HERZ, W.:
Über den Einfluß verschiedener Sexualhormone auf
die Monoaminoxidase-Aktivität verschiedener Hirn-
regionen des Hundes (in vivo und in vitro Ver-
suche)
Dissertation Marburg 1974
9. HOLTHOFF, W. J.:
Zur Wirkung von Sauerstoffmangel, Sauerstoffüber-
schuß und Vitamin E auf die Aktivität der Monoamin-
oxidase (MAO, E.C.1.4.3.4.) in verschiedenen
Rattenorganen
Dissertation Marburg 1976
10. HOPPEL, C. and B. TANDLER:
Biochemical effects of cuprizone on mouse liver
and heart mitochondria
Biochem. Pharmacol. 22, 2311 - 2318 (1973)
11. KARLSON, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie
9. Auflage 1974, Thieme Stuttgart
12. KOBAYASHI, T., KOBAYASHI, Y., KATO, J. and
H. MINAGUCHI:
Fluctuations in Monoamine Activity in the
hypothalamus of the rat during the estrous cycle
and after castration
Endocr. Jap. 11, 283 - 290 (1964)
13. KUHS, K.:
Abhängigkeit der Monoaminoxidase-Aktivität des
Schweinegehirns von Steroidhormonen
Dissertation Marburg 1973
14. KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN:
Pharmakologie
6. Auflage 1974, Thieme Stuttgart

15. KUZUYA, H. and T. NAGATSU:
Short communication, Flavins and monoamine
oxidase activity in the brain, liver and kidney
of the developing rat
J. of Neurochemistry 16, 123 - 125 (1969)
16. LEMAY, A. et L. BERLINGUET:
Influence de la castration et de hormones
sexuelles sur l'activité de la Monoamine Oxydase
chez le rat
Rev. Can. Biol. 26, 295 - 303 (1967)
17. NAGATSU, T., YAMAMOTO, T. and M. HARADA:
Purification and properties of human brain
mitochondrial monoamine oxidase
Enzymologia 39, 15 - 25 (1970)
18. OEPEN, H.:
Persönliche Mitteilungen
19. POPOV, N., RÖSLER, V., THIEMANN, CHR. und H. MATTES:
Eine empfindliche Methode zur Bestimmung der
MAO-Aktivität im Gewebe durch Aldehydsemicarbazon-
messung
Acta biol. med. germ. 26, 239 - 245 (1971)
20. SCHABER, C.D.:
Über die Altersabhängigkeit der MAO-Aktivität
in einigen Rattenorganen
Dissertation Marburg 1974
21. SCHNEIDER, G.:
Persönliche Mitteilungen

22. SCHRÖDER, F.:

Monoaminoxydase - Aktivitätsbestimmungen in
Rattenhirnhomogenaten und in Mitochondrien -
Fraktionen von Ratten- und Schweinehirnen,
sowie Untersuchungen über die Wirkung von
Steroidhormonen auf die Enzymaktivität
Dissertation Marburg 1973

23. SUZUKI, K.:

Giant Hepatic Mitochondria: Production in
mice fed with cuprizone
Science 163, 81 - 82 (1969)

24. TELLEZ-NAGEL, I., JOHNSON., A.B. and R.D. TERRY:

Ultrastructural and histochemical study of
cerebral biopsies in Huntington's chorea
In: Barbeau, A., Chase, T.N. and G.W. Paulson,
eds: Huntington's Chorea 1872 - 1972: 387 - 398
Raven Press, New York 1973

25. VENTURINI, G.:

Enzymic activities and sodium, potassium and
copper concentrations in mouse brain and liver
after cuprizone treatment in vivo
Journal of Neurochemistry 21, 1147 - 1151 (1973)

Tab. II Übersicht der mittleren Extinktionswerte bei 235 nm mit Standardabweichungen für alle gemessenen MAO-Aktivitäten in sieben untersuchten Rattenorganen (s. dazu Schema Abb. 1, Seite 7)

VERSUCH	GEHIRN	LUNGE	HERZ	LEBER	MILZ	NIERE	HODEN
1	0,36 $\pm$ 0,06	0,21 $\pm$ 0,05	0,17 $\pm$ 0,03	1,07 $\pm$ 0,11	0,06 $\pm$ 0,03	0,34 $\pm$ 0,05	0,06 $\pm$ 0,04
2	0,39 $\pm$ 0,05	0,20 $\pm$ 0,04	0,22 $\pm$ 0,03	1,07 $\pm$ 0,14	0,03 $\pm$ 0,02	0,40 $\pm$ 0,04	0,07 $\pm$ 0,04
3	0,36 $\pm$ 0,05	0,17 $\pm$ 0,06	0,23 $\pm$ 0,06	1,05 $\pm$ 0,09	0,06 $\pm$ 0,04	0,36 $\pm$ 0,07	0,04 $\pm$ 0,03
4	0,35 $\pm$ 0,05	0,17 $\pm$ 0,05	0,25 $\pm$ 0,05	0,97 $\pm$ 0,08	0,04 $\pm$ 0,03	0,35 $\pm$ 0,08	0,07 $\pm$ 0,05
5	0,34 $\pm$ 0,06	0,19 $\pm$ 0,06	0,18 $\pm$ 0,04	0,72 $\pm$ 0,09	0,10 $\pm$ 0,05	0,41 $\pm$ 0,08	0,12 $\pm$ 0,06
6	0,39 $\pm$ 0,05	0,19 $\pm$ 0,04	0,12 $\pm$ 0,03	0,89 $\pm$ 0,09	0,06 $\pm$ 0,03	0,26 $\pm$ 0,08	0,09 $\pm$ 0,05
7	0,38 $\pm$ 0,04	0,16 $\pm$ 0,04	0,17 $\pm$ 0,06	0,97 $\pm$ 0,09	0,07 $\pm$ 0,04	0,36 $\pm$ 0,07	0,08 $\pm$ 0,04
8	0,39 $\pm$ 0,04	0,22 $\pm$ 0,05	0,19 $\pm$ 0,04	1,18 $\pm$ 0,13	0,06 $\pm$ 0,04	0,34 $\pm$ 0,06	0,05 $\pm$ 0,03
9	0,41 $\pm$ 0,04	0,18 $\pm$ 0,04	0,18 $\pm$ 0,03	1,10 $\pm$ 0,07	0,14 $\pm$ 0,08	0,52 $\pm$ 0,08	0,05 $\pm$ 0,04

- 1 = Kontrolle (11 Tage) 4 = Kontrolle + DHEA-S (15 Tage) 7 = Cuprizon 0,5 % + DHEA-S (15 Tage)
2 = Kontrolle (15 Tage) 5 = Cuprizon 1 % (11 Tage) 8 = Chloramphenicol 1,5 % (15 Tage)
3 = Kontrolle + Aqua dest (15 Tage) 6 = Cuprizon 0,5 % (11 Tage) 9 = Chloramphenicol 1,5 % + DHEA-S (15 Tage)

Tab. III

Bestimmung des Gesamttiergewichtes und der einzelnen Organgewichte der Ratten

8 Ratten (ca. 11 Tage 1,0 %iges Cuprizin-futter ad lib.) A = mittleres Tiergewicht und mittlere Organgewichte mit jeweiliger Standardabweichung

B = Rel. Organgewicht in % vom Gesamtkörpergewicht (= 100 %) mit jeweiliger Standardabweichung

Tiergewicht (g)	Gehirn	Lunge	Herz	Leber	Milz	Niere	Hoden
1 37,0	1,3	0,4	0,15	1,8	0,05	0,4	0,2
2 44,0	1,3	0,6	0,15	2,5	0,15	0,5	0,2
3 33,5	1,1	0,3	0,15	1,5	0,05	0,4	0,2
4 29,6	1,4	0,2	0,10	1,6	0,05	0,3	0,2
5 32,1	1,2	0,2	0,15	1,6	0,10	0,4	0,2
6 35,4	1,2	0,3	0,10	1,7	0,10	0,4	0,1
7 31,7	1,2	0,2	0,10	1,7	0,10	0,5	0,2
8 23,8	1,2	0,2	0,10	1,3	0,05	0,3	0,1
A 33,0 +5,9	1,24+0,08	0,3+0,14	0,13+0,03	1,71+0,35	0,08+0,04	0,4+0,08	0,18+0,05
B	3,6 % +0,24 %	0,9 % +0,42 %	0,3 % +0,09 %	5,2 % +1,06 %	0,3 % +0,12 %	1,2 % +0,24 %	0,6 % +0,15 %

Tab. IV

Bestimmung des Gesamt tiergewichtes und der einzelnen Organgewichte der Ratten
5 Ratten (unbehandelte Kontrolltiere) A = mittleres Tiergewicht und mittlere
Organgewichte mit jeweiliger
Standardabweichung

B = Rel. Organgewicht in % vom Gesamt-
körpergewicht (= 100 %) mit je-
weiliger Standardabweichung

Tiergewicht (g)	Gehirn	Lunge	Herz	Leber	Milz	Niere	Hoden
1 34,0	1,1	0,2	0,2	1,2	0,1	0,3	0,2
2 31,5	1,1	0,2	0,15	1,2	0,1	0,3	0,15
3 34,5	1,1	0,3	0,2	1,3	0,1	0,4	0,3
4 37,5	1,2	0,2	0,15	1,3	0,1	0,4	0,3
5 32,0	1,1	0,2	0,2	1,3	0,1	0,4	0,2
A 33,9 +2,38	1,12+0,05	0,22+0,05	0,18+0,03	1,26+0,06	0,1+0,00	0,36+0,06	0,23+0,07
B	3,29 % +0,15 %	0,65 % +0,15 %	0,53 % +0,09 %	3,71 % +0,18 %	0,29 % +0,00 %	1,06 % +0,18 %	0,68 % +0,21 %

Tab. V Bestimmung des Gesamtorgangewichtes und der einzelnen Organgewichte
 15 Ratten (ca. 11 Tage 0,5 %iger Cuprizonzusatz zum Futter ad lib.)
 A = mittleres Gewicht und Standardabweichung
 B = Rel. Organgewicht in % vom Gesamtkörpergewicht (= 100 %) mit jeweiliger
 Standardabweichung

Tiergewicht (g)	Gehirn	Lunge	Herz	Leber	Milz	Niere	Hoden
1 60,5	1,4	0,7	0,3	3,4	0,15	0,7	0,5
2 50,5	1,3	0,4	0,2	2,8	0,15	0,5	0,4
3 52,0	1,3	0,5	0,2	2,5	0,1	0,6	0,4
4 62,2	1,4	0,2	0,2	4,1	0,1	0,5	0,5
5 49,8	1,3	0,4	0,2	2,6	0,1	0,6	0,4
6 46,5	1,4	0,3	0,2	2,4	0,1	0,6	0,4
7 57,0	1,3	0,5	0,2	2,5	0,2	0,6	0,5
8 49,0	1,4	0,3	0,2	2,3	0,1	0,7	0,4
9 50,5	1,3	0,4	0,2	2,4	0,2	0,6	0,4
10 54,5	1,3	0,6	0,2	2,5	0,2	0,5	0,5
11 57,0	1,5	0,5	0,2	2,5	0,1	0,5	0,6
12 41,0	1,3	0,3	0,2	2,0	0,1	0,5	0,3
13 53,0	1,5	0,4	0,2	2,4	0,15	0,6	0,5
14 47,5	1,4	0,4	0,2	2,4	0,1	0,6	0,5
15 45,4	1,3	0,3	0,2	2,3	0,1	0,5	0,4
A 51,75 +5,77	1,35±0,07	0,4±0,14	0,21±0,03	2,61±0,51	0,13±0,04	0,57±0,07	0,45±0,07
B	2,7 % +0,14 %	0,77 % +0,27 %	0,39 % +0,06 %	5,00 % +0,98 %	0,25 % +0,08 %	1,15 % +0,14 %	0,96 % +0,14 %

Tab. VI Bestimmung des Gesamttergewichtes und der einzelnen Organgewichte der Ratten

5 Ratten (unbehandelte Kontrolltiere) A = mittleres Tiergewicht mit Standardabweichung
 B = Rel. Organgewicht in % vom Gesamt-
 körpergewicht (= 100 %) mit je-
 weiliger Standardabweichung

Tiergewicht (g)	Gehirn	Lunge	Herz	Leber	Milz	Niere	Hoden
1 59,0	1,3	0,4	0,25	2,2	0,20	0,65	0,5
2 54,0	1,3	0,4	0,25	2,2	0,20	0,6	0,3
3 42,0	1,2	0,4	0,20	2,1	0,15	0,7	0,3
4 54,0	1,4	0,4	0,15	2,0	0,15	0,6	0,4
5 54,0	1,3	0,4	0,25	2,3	0,20	0,7	0,3
A 52,6 +6,31	1,3+0,10	0,4+0,00	0,22+0,05	2,16+0,11	0,18+0,02	0,65+0,05	0,36+0,10
B	2,45 % +0,19 % —	0,76 % +0,00 % —	0,42 % + 0,09 % —	4,08 % + 0,21 % —	0,34 % + 0,04 % —	1,23 % + 0,09 % —	0,68 % + 0,19 % —

Herrn Prof. Dr. H. Oepen möchte ich herzlich danken für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und die Hilfe, die er mir bei der Durchführung gewährte.

Meinen Dank möchte ich auch besonders Herrn Dr. G. Schneider für seine vorbildliche Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Versuche aussprechen.

LEBENS LAUF

Am 7. Dezember 1952 wurde ich, Renate Elisabeth Goy, als zweites Kind des Werkmeisters Otto Goy und seiner Ehefrau Johanna, geb. Gerhold, in Heldenbergen, Kreis Friedberg/Hessen, geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule in Heldenbergen (jetzt: Nidderau 1) und von 1963 bis 1968 die Adolf-Reichwein-Realschule in Friedberg/Hessen, die ich mit der Mittleren Reife abschloß.

Von 1968 bis 1971 besuchte ich eine math.-naturwiss. Klasse des Aufbaugymnasiums in Friedberg/Hessen und legte am 15. Juni 1971 das Abitur ab.

Am 18. Oktober 1971 immatrikulierte ich mich an der Philipps-Universität in Marburg für das Studienfach Zahnmedizin. Die zahnärztliche Prüfung bestand ich am 7. Dezember 1976.

Seit dem 2. Mai 1977 bin ich als Assistentin in der Abteilung für Zahnerhaltung und Parodontologie der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Bonn tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Frauen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Ahrens, Aurich, Baltzer, Bernhardt, Bode, Castenholz, Dennhard, Dimroth, Haberich, Hering, Heuser, Hennis, Hensel, Hildebrandt, Hort, Jahnke, Karlson, Kleinsasser, Koecke, Koransky, Lehmann, Ludwig, Maroske, Niemeyer, Oepen, Petry, Pfütz, Portig, Priebe, Richter, Rohen, Rupec, Sekeris, Seifart, Siegel, Schienbein, Schiff, Schmid, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schneider, Schnell, Thoenes, Walcher, Wehrmayer, Wendt, Wesemann, Wiegandt.

